

UNCLASSIFIED

**Defense Technical Information Center
Compilation Part Notice**

ADP013768

TITLE: Wakening Substances: Caffeine [Substance eveillante: la cafeine]

DISTRIBUTION: Approved for public release, distribution unlimited

This paper is part of the following report:

TITLE: Sleep/Wakefulness Management in Continuous/Sustained Operations

To order the complete compilation report, use: ADA412900

The component part is provided here to allow users access to individually authored sections of proceedings, annals, symposia, etc. However, the component should be considered within the context of the overall compilation report and not as a stand-alone technical report.

The following component part numbers comprise the compilation report:

ADP013762 thru ADP013770

UNCLASSIFIED

Substance éveillante : la caféine (Wakening Substances: Caffeine)

Médecin en Chef Didier Lagarde*, Médecin Principal Bruno Sicard
Dr Françoise Chauffard***, Médecin Principal Maurice Beaumont******

* Délégation Générale pour l'Armement
DGA/DSP/STTC/SH
26 bd Victor
00460 Armées, France

*** NESTEC Centre de recherche Nestlé
Vers-Chez- Les-Blanc 1000
Lausanne 26
Suisse

** Marine Nationale Antenne Programme
Etat Major
83800 Toulon
Naval, France

**** Institut de Médecine Aérospatiale
IMASSA BP 73
91223 Bretigny/Orge
France

Abstract :

Caffeine is the most widely used psychostimulant, whose acceptance, tolerance and side effects are well known. The development of a slow released (SRC) formulation optimizes caffeine as a fatigue and sleep deprivation counter-measure. Due to its pharmacokinetic properties (delayed T_{max} and reduced C_{max}), a single 300 mg SRC oral dose per day is effective to maintain alertness and performance, up to 45 hours in a total sleep deprivation situation. Compared to other psychostimulants like amphetamines or modafinil, slow released caffeine offers the best ratio effectiveness/tolerance-acceptance. Therefore SRC potential use in the military is wider than these "exotic" drugs, and could benefit to military personnel submitted to sustained or continuous operations.

1. Introduction.

1.1. Historique du café.

La caféine est le psychostimulant le plus consommé au monde, que ce soit sous forme de café ou de boissons de type sodas. Si le café n'a débarqué en Europe qu'au début du XVII^e siècle, c'est au IX^e et au XI^e siècle que les médecins Perse Rhazès puis Avicenne mentionnent dans leurs écrits le café¹. Une légende raconte qu'en 850 avant Jésus-Christ, au Yémen, un berger avait constaté que ses chèvres devenaient excitables lorsqu'elles mangeaient des baies rouges de caféier, le prier d'un couvent voisin prescrivit alors une décoction de ces graines à ses moines pour maintenir leur éveil pendant les offices nocturnes. Ces effets stimulants du café sous forme de décoction sont rapportés par Dufour² dans son traité du café publié en 1693 : « l'effet du café est de tenir éveillées les personnes qui en ont pris »... « Villis, fameux Médecin d'Angleterre oppose le café aux remèdes Narcotiques ». Les mécanismes d'action du café sont encore imprécis, mais déjà avec Dufour apparaît la notion d'une substance spécifique contenue dans le café (pas encore identifiée comme la caféine), qui « maintiendrait les pores du cerveau ouverts, & donnent lieu à un passage continu des esprits dans cette partie qui les fournit de même aux nerfs des yeux, des oreilles & autres organes des fonctions animales ». C'est cette substance spécifique appelée extrait spiritueux, qui est décrite en 1806 comme tonique, échauffante, très salubre, sans abus, aux personnes d'une texture molle, lâche, humide... »³. Il faudra attendre 1820 pour que la caféine soit isolée pour la première fois par Runge et Von Giese.

Le café n'a pas toujours été bien accepté dans les sociétés et les motivations de ses détracteurs étaient plus souvent religieuses, politiques ou commerciales qu'hygiéniques ou de santé publique. Il a été ainsi interdit par les musulmans de stricte observance puis par le pape Clément VIII. En 1674 en Angleterre une « Women Petition Against Coffee » était publiée pour obtenir la fermeture des « coffee houses » qui détournaient les maris du foyer familial. A Marseille les marchands de vin, obtinrent en 1679 la soutenance d'une thèse de médecine qui affirmait que le café était nocif aux Marseillais « dont l'esprit n'était déjà que trop subtil et le sang brûlé »¹.

1.2. Composition du café.

La composition du café est complexe, avec 4 % de sels minéraux (potassium, sodium et magnésium essentiellement), environ 50 % de glucides, 15 % de lipides, 10 % de protéines et acides aminés, des composés azotés non protéiques dont les bases xanthiques (caféine, théobromine et théophylline), des arômes et pigments et des vitamines. La teneur en caféine d'une tasse de café varie de 50 à 120 mg suivant l'espèce botanique (l'Arabica en contient moins que le Robusta) et le mode de préparation, 360 ml de soda type cola, en contient de 30 à 60 mg et une barre chocolatée environ 7 à 20 mg.

1.3. Consommation de café.

La consommation moyenne quotidienne de caféine aux USA est de 200 mg (2,4 mg / kg) chez les adultes dont 90 % sous forme de café⁴. Un enfant de 27 kg qui consommerait 3 cannettes de soda au cola et 3 barres de chocolat par jour absorberait ainsi 7,2 mg / kg de caféine. Des taux plasmatiques de caféine mesurés chez des personnels de santé, buveurs de café, étaient compris entre 1,2 et 9,7 mg / l⁵. La prise toutes les 8 heures d'une dose de 150 mg de caféine, entraîne un taux moyen plasmatique de 9 µg/ml après la 6^e prise⁶. Il existe aussi des formes comprimés ou gélules contenant de 30 à 100 mg de caféine, parfois associée à d'autres composés pharmaceutiques, utilisées comme stimulant ou antalgique.

1.4. La caféine.

La caféine, qui est donc le principe actif du café, est très rapidement absorbée et diffuse dans les milieux liquides, les organes et le système nerveux où elle est détectée 5 minutes après l'ingestion. Le pic sanguin survient en 60 minutes environ (T_{max}). Le métabolisme hépatique de la caféine est dépendant du cytochrome P450. La demi-vie ($T_{1/2}$) de la caféine est de 3 à 6 heures, plus courte chez les fumeurs et plus longue chez les femmes sous contraceptifs oraux et les femmes enceintes.

La caféine, aux doses usuelles, agit principalement par blocage des récepteurs à adénosine mais d'autres mécanismes sont probables pour expliquer certains effets comme l'amélioration de la résistance à l'effort⁷: ingérée avant un exercice d'endurance, la caféine retarde l'installation de la fatigue. Consommée 45 minutes avant un exercice à 50 % de la VO_{2max} , à la dose de 3.3 mg/kg de poids corporel, elle améliore significativement les paramètres ventilatoires évalués en spirométrie⁸.

Sur le système nerveux central la caféine exerce un effet stimulant de la vigilance, anti-fatigue, diminuant les temps de réaction de certaines tâches⁹. Les effets sur l'humeur (tension, irritabilité...) sont aussi très dépendants des habitudes de consommation de café, de la sensibilité individuelle et de la dose absorbée. Lorist et al. montre que la fatigue est un paramètre décisif dans l'effet stimulant central de la caféine : comparés à des sujets reposés, les sujets privés de sommeil présentaient après la prise de 200 mg de caféine, des

améliorations significatives de leurs performances (temps de réaction), de leur éveil cortical et de leur humeur ¹⁰.

A doses équivalentes à deux tasses de café, la caféine tend à augmenter la pression artérielle (5 à 10 mm Hg) et à réduire la fréquence cardiaque (via les réflexes barorécepteurs).

Elle induit une bronchodilatation chez l'asthmatique, moins patente toutefois qu'avec la théophylline. Comme la théophylline la caféine a un effet diurétique qui reste modeste ¹¹. L'administration d'une dose moyenne de 311 mg de caféine engendre dans les deux heures post ingestion une augmentation significative du volume urinaire de 29 % en moyenne ¹².

Une consommation excessive peut être responsable de symptômes comprenant anxiété, tremblements, agitation, irritabilité, dépression, trémulations, tachypnée, tachycardie, palpitations, anorexie, troubles du sommeil et diverses plaintes somatiques : brûlure épigastrique, épisode diarrhéique ¹³... Ces symptômes de surdosage ou d'intoxication à la caféine, regroupés sous le terme de caféinisme sans être un véritable syndrome, surviennent le plus souvent pour des consommations de caféine dépassant les 250 mg / jour. Dans une étude chez 4558 Australiens, Shirlow a modélisé le risque relatif pour des consommateurs moyens de café (240 mg / j), de présenter ces signes de caféinisme comparés à des non consommateurs ¹⁴. Chez les hommes, le risque relatif était de 1,6 pour les palpitations, de 1,3 pour les tremblements et de 1,4 pour les insomnies. Ces risques relatifs étaient respectivement de 1,7, 1,5 et 1,4 chez les femmes.

Tout comme les effets stimulants de la caféine, l'incidence de ces effets indésirables est sujette à une très grande variabilité individuelle ¹⁵ et le développement d'une tolérance.

L'arrêt brutal de consommation de la caféine peut induire un syndrome de sevrage, marqué principalement par des céphalées survenant 12 à 24 heures après la dernière prise, d'intensité maximale vers 48 heures et durant au maximum une semaine ¹⁶. Ces céphalées cèdent très rapidement à la reprise de la consommation de caféine. L'incidence (de 25 à 100 %) et la sévérité de ce syndrome de sevrage augmentent avec l'importance de la consommation habituelle de caféine ¹⁷.

2. Utilisation en milieu opérationnel de la caféine.

Les propriétés psychostimulantes de la caféine sont donc potentiellement intéressantes pour un usage lors de missions militaires. Lors d'opérations continues (activité opérationnelle avec des opportunités de sommeil qui peuvent être brèves et dispersées durant le jour ou la nuit) ou soutenues (activité opérationnelle sans opportunité de sommeil) ¹⁸ les militaires sont soumis à des privations de sommeil, une fatigue, qui peuvent retentir sur leurs performances. Ainsi lors du déploiement des chasseurs furtifs F-117A dans le conflit du Kosovo en 1999, les pilotes effectuaient des vols de 14 heures (avec 18 ravitaillements en vol) en décollant de l'état du Nouveau Mexique vers leur base en Italie ¹⁹. Ces équipages étaient donc soumis à des vols longs, peu stimulants pour la vigilance, et au décalage horaire après avoir traversé 10 fuseaux. Pour les équipages de bombardiers B-1B, French rapporte des vols de 36 heures qui nécessitent une gestion difficile de la vigilance et du sommeil ²⁰.

Du fait de sa tolérance et de sa large acceptation (pas de rejet culturel ou légal comme au XVII^e siècle) l'utilisation de la caféine a déjà été recommandé lors de conflits récents, par l'US Navy par exemple ²¹, alors qu'il était dénoncé au XVIII^e par Frédéric le Grand de Prusse qui déclarait que les batailles étaient gagnées par des soldats abreuvés de bière et non de café ¹. Ainsi dans l'US Navy une enquête menée sur le porte-avions USS Independence a été conduite en 1992, pendant l'opération Southern Watch contre L'Iraq : le café et la caféine en

comprimés étaient les 2 psychostimulants les plus consommés par les équipages des aéronefs pour maintenir leurs performances.

Le fait que la caféine soit aussi bien acceptée, car elle est considérée suivant sa forme soit comme un produit alimentaire soit comme un composé pharmacologique, son usage comme contre-mesure de la fatigue fait prendre moins de risques médico-légaux comme on pourrait en avoir avec des molécules plus exotiques ou plus controversées telles que le modafinil et les amphétamines. L'exemple de la controverse concernant l'utilisation des contre-mesures des armes chimiques dans la guerre contre l'Iraq en 1990, illustre les conséquences médico-légales et médiatiques de l'utilisation de produits dont les interactions et effets indésirables potentiels sont plus ou moins connus²².

Dans l'US Air Force en 1995, la caféine était recommandée pour améliorer la vigilance, maintenir l'éveil et retarder la sensation de sommeil. Les médecins du personnel navigant étaient sensibilisés au risque de déshydratation lors de vols prolongés du fait des effets diurétiques du café. La caféine était interdite 6 heures avant l'heure du coucher et la forme comprimé n'était pas autorisée²³.

Dans une étude récente menée chez 12 marins, leurs performances de recherche visuelle en exercice de navigation étaient améliorées par la consommation de 250 mg de caféine²⁴.

Dans une étude simulant 52 heures d'opérations continues chez 140 sujets, l'efficacité de la caféine a été comparée aux siestes prophylactiques²⁵. La prise répétée de faibles doses de caféine (150 à 300 mg) toutes les 6 heures associée à des siestes courtes et itératives étaient plus efficaces pour maintenir les performances psychomotrices, l'humeur et la vigilance que l'absence de sieste ou de fortes doses de caféine (400 mg, une fois par 24 heures). Les effets de la dose unique de 400 mg de caféine se dissipait après 6 heures.

De nombreuses expérimentations ont montré l'effet potentiellement bénéfique de la caféine comme contre mesure des effets de la fatigue, voire pour améliorer certaines performances physiques. Ainsi 8 militaires de l'US Army ont vu leurs performances, lors d'un test d'effort à 80 % de leur puissance maximale réalisé à 4300 m d'altitude, progresser de 54 % avec 4 mg/ kg de caféine²⁶.

Ainsi, l'utilisation conjointe de 375 mg de caféine et 75 mg d'éphédrine chez des militaires Canadiens soumis à une course de 3,2 km de type commando avec équipement complet de 11 kg, a permis d'améliorer significativement les temps de course par rapport à l'utilisation d'un placebo²⁷.

La caféine est donc potentiellement intéressante pour les militaires en opération soumis à des fatigues physiques, des privations de sommeil, des désynchronisations de leurs rythmes biologiques du fait de jet-lag lors des déploiements lointains rapides ou du fait des opérations souvent conduites de nuit. Toutefois la forme buvable de la caféine (café ou sodas) n'est pas toujours bien adaptée à un emploi sur le terrain, par ses effets diurétiques (pénalisants en aéronautique), et par la faible durée d'action. Des doses importantes, sous forme d'une prise unique massive ou de prises répétées peuvent enfin être responsables de caféinisme, ou surconsommation de café avec son cortège de symptômes désagréables pouvant gêner le militaire consommateur en opérations. Les formes alimentaires de la caféine, ne sont donc pas très bien adaptées comme contre mesure de la fatigue et des troubles de l'éveil en opérations. Les formes en comprimés existantes en facilitant les prises répétées, présentent toutefois le même profil pharmacocinétique que la caféine solution.

3. La caféine à libération prolongée.

Une forme de caféine en gélule, à libération prolongée (LP) a été développée et semble plus adaptée aux besoins des militaires que les formes en solutions aqueuses (café, soda) ou en comprimés, de caféine simple. Cette CLP a pour but d'obtenir un effet éveillant suffisamment prolongé pour ne nécessiter qu'une prise par jour, sans perturber le sommeil et donc présenter des taux plasmatiques inférieurs au seuil d'efficacité lors du coucher, et en limitant les effets indésirables par la réduction du pic plasmatique maximum.

Cette caféine LP (CLP), qui se présente sous la forme d'une gélule dosée à 300 mg, retarde ($p < 0.05$) le pic de concentration maximal de caféine dans le sang (T_{max}) et réduit ($p < 0.05$) le taux sanguin maximal (C_{max}) de caféine (table I), la demi-vie n'étant pas significativement différente. La figure 1 illustre ces différences de cinétique entre caféine LP et normale, lors d'une évaluation en double aveugle randomisée selon un plan croisé chez 10 volontaires sains caucasiens, âgés de 20 à 39 ans.

Dans les études d'évaluation de la caféine à libération prolongée aucun des sujets n'a rapporté de modification du volume des urines émises ou de la fréquence des mictions. L'excellente tolérance a été démontrée par son évaluation chez 100 militaires, de sexe masculin, qui ont été soumis à une prise unique de 2 gélules de CLP, soit 600 mg²⁸. A 600 mg de CLP, le C_{max} plasmatique moyen était 10.3 $\mu\text{g/ml}$. Comparés à des sujets sous placebo le groupe qui a absorbé la CLP n'a pas présenté de différences pour la vigilance, l'humeur et la qualité du sommeil après la prise. Seules la latence d'endormissement était pénalisée ainsi que la sensation de calme. Il faut relativiser ces deux effets, de même que l'absence d'amélioration de la vigilance par le fait que les sujets n'étaient pas en situation de privation de sommeil.

En situation de privation de sommeil de 32 heures la tolérance de la CLP chez 24 (dont 12 femmes) sujets a été aussi bonne²⁹. La prise de CLP était unique à la dose de 150, 300 ou 600 mg. Parmi les 8 sujets dans qui ont rapporté des effets indésirables bénins et spontanément résolutifs (céphalées, palpitations...) on note un ratio de 7 femmes pour un homme, qui tend à confirmer une sensibilité plus grande des femmes à la caféine, probablement liée au métabolisme différent. Le pic de concentration salivaire chez les femmes après la prise de 300 mg de CLP était plus élevé $C_{max} \text{ salivaire } 300 \text{ mg CLP femme} = 4.7 \mu\text{g/ml}$ comparé à celui des sujets masculins $C_{max} \text{ salivaire } 300 \text{ mg CLP homme} = 2.4 \mu\text{g/ml}$, de même que la biodisponibilité (Area Under Curve AUC) $AUC_{300 \text{ mg CLP femme}} = 77.6 \mu\text{g/ml.h}$ pour $AUC_{300 \text{ mg CLP homme}} = 30.6 \mu\text{g/ml.h}$, et la demi-vie ($T_{1/2} \text{ femme} = 7.6 \text{ h}$, $T_{1/2} \text{ homme} = 4.8 \text{ h}$). La concentration salivaire de caféine est corrélée avec la concentration plasmatique avec un ratio de 0.74³⁰

Tout comme la caféine simple les effets sur les performance de la CLP sont en effet plus patents quand les sujets sont fatigués, la CLP tend alors à restaurer des performances dégradées. Dans les deux études pré-citées en situation de privation de sommeil de 32 et 64 heures, les performances psychomotrices et la vigilance, étaient mesurées par une batterie de tests psychomoteurs la Standardized Test for Research with Environmental Stressors (STRES) Battery, des tests itératifs des latences d'endormissement (TILE) et un enregistrement en continu de l'activité par actimétrie qui mesure l'activité du poignet et représente un indice indirect du niveau d'éveil.

Dans l'expérience de privation de sommeil de 32 heures, les 12 hommes et 12 femmes ingéraient soit un placebo, soit 150, 300 ou 600 mg de CLP³¹. Par rapport aux conditions placebo, la prise de caféine chez ces sujets fatigués par la privation de sommeil a amélioré significativement les performances et la vigilance jusqu'à la fin des tests d'évaluation soit 13

heures après la prise. La dose de 300 mg de CLP représentait dans ces conditions la posologie optimale (efficace et pas d'effets indésirables).

En situation de privation de sommeil de 64 heures, 16 volontaires masculins ingéraient toutes les 12 heures soit un placebo, soit 300 mg de CLP. Pendant toute la durée de l'évaluation la latence d'endormissement (TILE) est plus longue sous CLP que sous placebo. Cet effet bénéfique sur la vigilance significatif à partir de la 19^e heure, c'est à dire le milieu de la première nuit sans sommeil, est corroboré par les résultats de l'actimétrie. L'effet favorable de la CLP sur les performances psychomotrices ne se manifeste significativement qu'à partir de la 24^e heure, c'est à dire quand apparaissent les dégradations de performance sous placebo. Ces résultats sont donc cohérents avec l'effet de contre-mesure de la fatigue de la caféine, plus patent que l'effet stimulant en dehors de toute dégradation préalable des performances³². Cet effet bénéfique sur les performances psychomotrices évaluées par la STRES Battery se maintient jusqu'à la 45^e heure dans ces conditions. La figure 3 illustre ces résultats (pertes de contrôle en tracking) en situation de privation de sommeil et lors des sessions de récupération (R1 à R4) effectuées le lendemain (R1 et R2) et le surlendemain (R3 et R4) de l'évaluation³³. Les effets bénéfiques de la CLP ne se sont pas accompagnés d'effets résiduels : la qualité du sommeil de la nuit de récupération en fin de privation de sommeil, n'a pas été altérée, et les performances en phase de récupération ne sont pas significativement différentes que sous placebo³⁴.

4. Applications militaires de la caféine à libération prolongée.

Les caractéristiques pharmacodynamiques de la CLP que nous venons d'exposer sont particulièrement adaptées aux contraintes des opérations militaires. Le fait que la CLP soit de la caféine et uniquement de la caféine, elle bénéficie de l'acceptance et de la tolérance liées à ce composé mondialement consommé, ce qui permet de la proposer en remplacement de certains psychotropes. Les amphétamines sont en effet des stimulants consommés en situation opérationnelle³⁵ et sont efficaces³⁶ mais leurs effets indésirables les réservent à un usage ponctuel et implique des risques médico-légaux. Le modafinil, aux propriétés eugrégoriques (maintien de la vigilance), lui aussi efficace³⁷, est aussi réservé à un usage exceptionnel : il est ainsi inclus dans les trousse de survie des pilotes militaires français afin de maintenir une vigilance parfois vitale en conditions de survie. Bien toléré cette molécule est toutefois d'un usage limité à certaines pathologies (narcolepsie) et est bien plus « exotique » qu'un produit dérivé de l'alimentation, la caféine.

La CLP pourrait aussi remplacer avantageusement certaines prises de caféine à doses fortes ou trop souvent répétées qui entraînent des effets de type caféinisme ou des effets diurétiques pénalisant dans certaines situations (aéronautique, quarts, veille postée...).

La CLP, c'est de la caféine, rien que de la caféine, mais de la caféine. Elle pourra donc tout comme de la caféine entraîner des signes de caféinisme même si sa cinétique lui assure une meilleure tolérance à dose égale, elle pourra aussi, comme la caféine induire un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal de consommation. Dans les conditions de sevrage à la caféine, la CLP peut aussi être utilisée comme traitement pour des combattants habitués à consommer régulièrement du café et qui brutalement arrêtent leur consommation quand ils sont projetés sur le terrain. Tout comme la caféine, la CLP consommée avant de dormir pourra entraîner des perturbations de sommeil. Tout comme la caféine, la CLP sera d'autant plus efficace que les performances seront dégradées par la fatigue, la privation de sommeil ou la désynchronisation des rythmes biologiques.

Enfin la CLP ne présente pas les qualités organoleptiques de la caféine sous forme de boissons, et n'apportera jamais les effets sociologiques bénéfiques de la consommation de café en groupe.

5. Conclusions.

La caféine à libération prolongée, CLP, par ses propriétés cinétiques offre donc un champ d'application plus large que la caféine simple. Bien tolérée, elle est aussi mondialement connue et acceptée, et sa consommation ne pose donc pas de problèmes légaux. Les données épidémiologiques et pharmacodynamiques des autres psychostimulants potentiellement utilisables en milieu militaire n'égaleront jamais les données disponibles sur la caféine ; cette connaissance facilite la prescription et donc la sécurité d'emploi de la caféine. Efficace et bien tolérée à la dose de 300 mg la CLP est donc une alternative crédible aux autres psychostimulants auto-consommés par les militaires ou prescrits par leur autorité.

Table I : pharmacocinétique de la caféine à libération prolongée comparée à une solution aqueuse de caféine.

* = $p < 0.05$ ** = $p < 0.001$

Caféine 300 mg	C_{max} $\mu\text{g/ml}$ plasma moy. \pm s.d.	T_{max} h moy. \pm s.d.	$T_{1/2}$ h moy. \pm s.d.
Caféine solution aqueuse	5.5 ± 0.6	1.2 ± 0.5	5.4 ± 1.9
Caféine à libération prolongée	4.4 ± 0.8 *	4.1 ± 1.1 **	5.1 ± 1.9

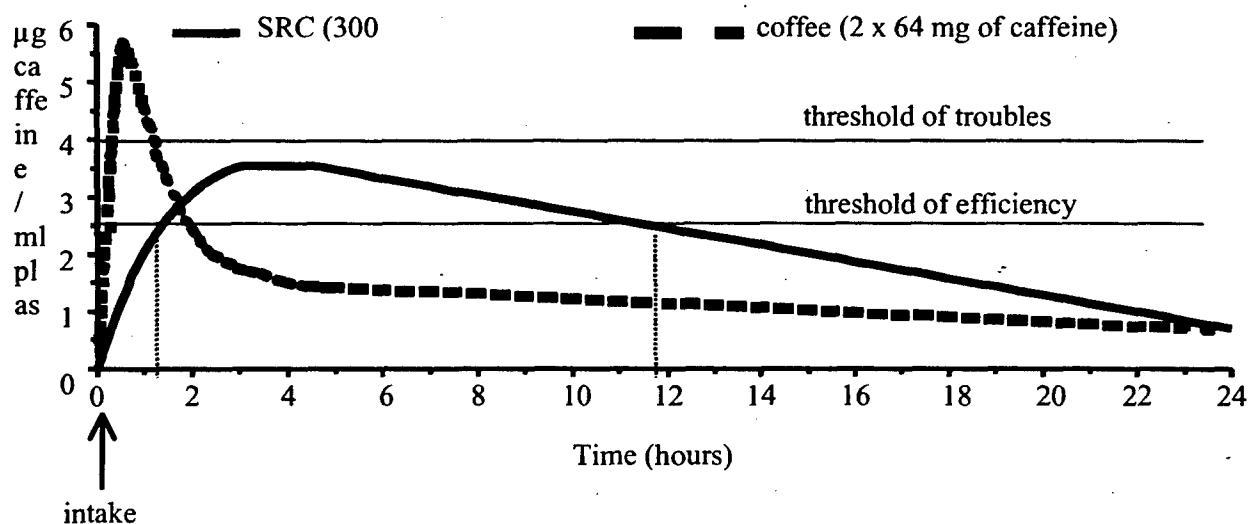


figure 2
Privation de sommeil de 32 h, pertes de contrôle au tracking

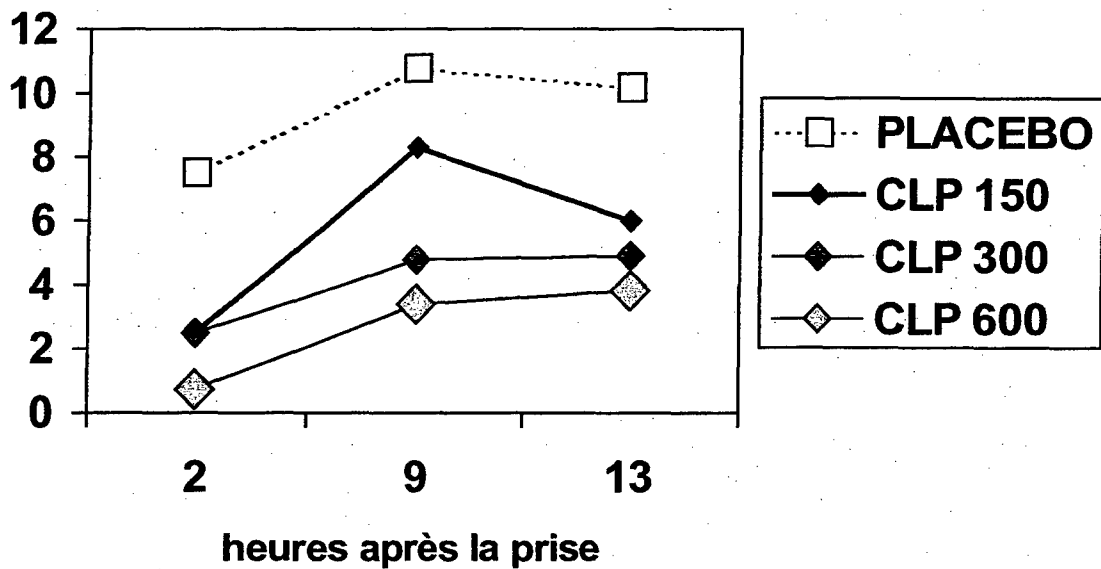
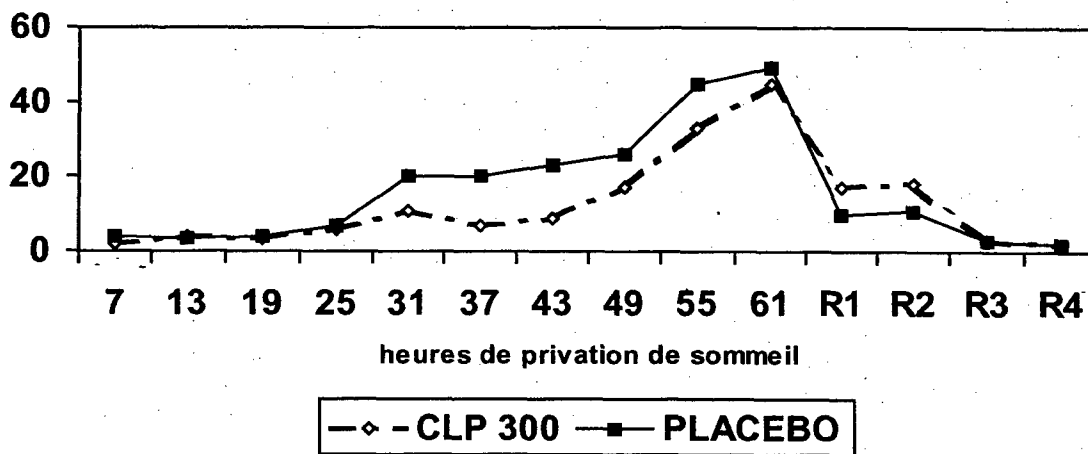


figure 3
Privation de sommeil de 64 h, pertes de contrôle au tracking



REFERENCES

- ¹ Debry G. Le café, sa composition, sa consommation, ses incidences sur la santé 1989. Communications Economiques et Sociales. Paris.
- ² Dufour PS. Traités nouveaux et curieux du café, du thé et du chocolat 1693. La Haye, Adrian Moetjens, Marchand Libraire prez la Cour, à la librairie française. 151-7.
- ³ Capuron J. Dans Nouveau dictionnaire de médecine, de chirurgie, de physique, de chimie et d'histoire naturelle. Imprimerie de Moronval, Paris 1806 :50.
- ⁴ Council on Scientific Affairs. Caffeine labeling. JAMA 1984 ;252 :803-6.
- ⁵ Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med 1990 ; 41 :227-88.
- ⁶ Wharrad HJ, Birmingham AT, MacDonald IA et al. The influence of fasting and of caffeine intake on finger tremor. European J of Clinical Pharmacology 1985; 29: 37-43.
- ⁷ Graham TE, Rush WE, van Soeren MH. Caffeine and exercise : metabolism and performance. Can J Appl Physiol 1994 ;19 :111-38.
- ⁸ Brown DD, Knowlton RG, Sullivan JJ, Sanjabi PB. Effect of caffeine ingestion on alveolar ventilation during
- ⁹ Lieberman HR, Wurtman RJ, Emde GG et al. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. Psychopharmacology 1987;92 : 308-12.
- ¹⁰ Lorist MM, Snel J, Kok A. Influence of caffeine on information processing stages in well rested and fatigued subjects.
- ¹¹ Fredholm BB. Cardiovascular and renal actions of methylxanthines in The Methylxanthines Beverages and Food : Chemistry consumption and health effects. Ed. GA Spiller, Alan R Liss New York 1984 : 303-30.
- ¹² Massey LK, Wise KJ. Impact of gender and age on urinary water and mineral excretion responses to acute caffeine doses. Nutrition Research 1992; 12:605-12.
- ¹³ Greden JF. Coffee, tea and you. Do we know what it takes to develop caffeinism ? The Sciences 1979 ; January :6-11.
- ¹⁴ Shirlow MJ, Mathers CD. A study of caffeine consumption and symptoms : indigestion, palpitations, tremor, headache and insomnia. International J Epidemiol 1985 ;14 :239-48.
- ¹⁵ Goldstein A, Warren R. Psychotropic effects of caffeine in man. Individual differences in sensitivity to caffeine-induced wakefulness. J Pharmacology Experimental Therapeutics 1965; 149:156-60.
- ¹⁶ Hughes JR. Clinical importance of caffeine withdrawal. N Eng J Med 1992 ;327 :1160-1.
- ¹⁷ Griffiths RR, Woodson PP. Caffeine physical dependence a review of human and laboratory animal studies. Psychopharmacology 1988 ;94 :437-51.
- ¹⁸ Lagarde D. Les psychostimulants et leur utilisation éventuelle en situation opérationnelle. Médecine et Armées 1990 ; 18 :439-43.
- ¹⁹ Thompson M. Kosovo crisis. The intelligence. The Pentagon's plan. Time 1999, April 12: 36-7.
- ²⁰ French J, Bisson RU, Neville KJ et al. Crew fatigue during simulated, long duration B-1B bomber missions. Aviat Space Environ Med 1994 ; 65 (5, suppl.):A1-6.
- ²¹ Belland KM, Bissel C. A subjective study of fatigue during Navy flight operation over Southern Iraq : Operation Southern Watch. Aviat Space Environ Med 1994 ;65 :557-61.
- ²² Galbraith SN. Medico-legal issues surrounding medical countermeasures used in the Gulf war. J R Army Med Corps 2000; 146: 33-36.
- ²³ Ferrer CF, Bisson RU, French J. Circadian rhythm desynchronization in military deployments : a review of current strategies. Aviat Space Environ Med 1995 ;66 :571-8.
- ²⁴ Marsden G, Leach J. Effects of alcohol and caffeine on maritime navigational skills. Ergonomics 2000 ;43 :17-26.
- ²⁵ Bonnet MH, Gomez S, Wirth O, Arand DL. The use of caffeine versus prophylactic naps in sustained performance. Sleep 1995;18(2):97-104.
- ²⁶ Fulco CS, Rock PB, Trad LA et al. Effect of caffeine on submaximal exercise performance at altitude. Aviat Space Environ Med 1994 ;65 :539-45.
- ²⁷ Bell DG, Jacobs I. Combined caffeine and ephedrine ingestion improves run times of Canadian forces Warrior Test. Aviat Space Environ Med 1999 ;70 :325-9.
- ²⁸ Sicard BA, Perault MC, Enslin M et al. The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. Aviat Space Environ Med 1996; 67:859-62.
- ²⁹ Sicard B, Lagarde D, Batejat D et al. Caffeine to sustain operational fatigue. Individual differences in the adaptability to irregular rest-ork rhythms/status of the use of drugs in sleep-wakefulness management. RTO MP-31 1999 ;6-1-3.
- ³⁰ Newton R, Broughton, Lind MJ et al. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. Eur J Clin Pharmacol 1981; 21:45-52.
- ³¹ Lagarde D, Batejat D, Sicard B et al. Slow-release caffeine : a new response to the effects of a limited sleep deprivation. Sleep 2000;23 (5):651-61.
- ³² Linde L. Mental effects of caffeine in fatigued and non-fatigued female and male subjects. Ergonomics 1995; 38:864-85.

-
- ³³ Batéjat D, Beaumont M, Doireau Ph et al. Caféine à libération prolongée et privation de sommeil de longue durée : effets sur la vigilance et les performances cognitives. *Médecine et armées* 2000 ;28(5) :423-31.
- ³⁴ Beaumont M, Denis JB, Batéjat D et al. Caféine à libération prolongée et privation de sommeil de longue durée : effets résiduels pendant la période de récupération. *Médecine et armées* 2000 ;28(5) :433-44.
- ³⁵ Emonson DL, Vanderbeek RD. The use of amphetamines in US Air Force tactical operations during Desert Shield and Storm. *Aviat Space Environ Med* 1995; 66:260-3.
- ³⁶ Caldwell JA, Caldwell JL. An in-flight investigation of the efficacy of dextroamphetamine for sustaining helicopter pilot performance. *Aviat Space Environ Med* 1997 ;68 :1073-80.
- ³⁷ Lagarde D, Batéjat D, Van Beers P et al. Interest of modafinil a new psychostimulant during a sixty-hour sleep deprivation experiment. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:271-9.